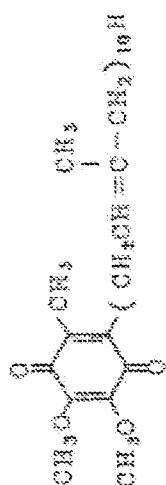


## PRODUCTION OF CLATHRATE COMPOUND OF COENZYME Q10

Publication number: JP56109580 (A)  
Publication date: 1981-08-31  
Inventor(s): YONEZAWA YASUO; MATSUDA KAZUO; TAKAGI KANAME; TOKUGAWA HIDEO  
Applicant(s): ZERIA PHARM CO LTD  
Classification:  
- International: C12P7/66; A61K47/48; C12P7/66; A61K47/48; (IPC1-7): C12P7/66  
- European: A61K47/48W18B  
Application number: JP19800012586 19800205  
Priority number(s): JP19800012586 19800205

Abstract of JP 55109590 (A)

**PURPOSE:** One mole of coenzyme Q10 is included in 1 mol of beta- or gamma-cyclodextrin to form a water-soluble clathrate, resulting in coenzyme Q10 with increased stability to light and oxygen in the air. **CONSTITUTION:** To an aqueous saturated solution of beta- or gamma-cyclodextrin, is added a solution of 1 mol of coenzyme Q10/mol of the cyclodextrin in ether, iso-octane or their mixture and they are stirred. Then, the solution is stood under cooling to 5 deg. C. The precipitate is filtered and dried with air or under reduced pressure to give a powder; that is, the objective clathrate, the resultant clathrate is identified by differential thermal analysis and melting point. In the differential thermal analysis of coenzyme Q10, a sharp endothermal peak caused by melting is observed near to 50 deg. C.



Date supplied from the esp@cenet database --- Worldwide

【添付書類】  
3 245

## 刊行物 1

◎ 日本国特許庁 (JP)

◎ 特許出願公開

## ※ 公開特許公報 (A)

昭56-109590

◎ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 12 P 7/00

類別記号

序文登録番号  
6760-4B

◎ 公開 昭和56年(1981)8月31日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 3 頁)

◎ 有機銅素 Q<sub>6</sub> の包接化合物の製造方法

第二項地 1-27-102

◎ 有機銅素 Q<sub>6</sub> 12586

◎ 有 務 者

高木要

昭55(1980)2月5日

多摩市和田1251-29-404

◎ 有 務 者 余次保雄

後川英雄

東京都板橋区前野町4-23-31

板橋市緑区美しが丘2-44-3

第一福路町2号

◎ 有 務 者 セリフ新薬工業株式会社

◎ 有 務 者 松田和夫

東京都中央区日本橋小舟町18番

上越市大字小牧谷77-1西上越

11号

◎ 代 理 人 弁理士 山田恒光

## 明細書

## 1. 発明の名称

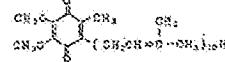
有機銅素 Q<sub>6</sub> の包接化合物の製造方法

## 2. 各技術分野の範囲

(i) 有機銅素 Q<sub>6</sub> モルに対しメチルヒドロキシドヒドロキシルを包接せしめることを特徴とする  
有機銅素 Q<sub>6</sub> の包接化合物の製造方法

## 3. 発明の詳細な説明

有機銅素 Q<sub>6</sub> (Chrysophenol Q<sub>6</sub>, U.S. Patents 56) は、  
有機銅素 (電子伝導性) において重要な役割を  
果たすする物質であり、次のような構造を有し  
ている。



有機銅素 Q<sub>6</sub> は、ニコチニルアデニンジ  
メチルエフ (NADH<sub>2</sub>) となくなく、チトクロームと、  
電子トランスポーター (ETP) を形成  
して電子伝導を行なう。また、有機銅素 Q<sub>6</sub> は生  
物的物質であるが化学構造によつては作られ、

化學薬素として使われると共に医薬品 (抗  
癌薬) としても用いられている。

有機銅素 Q<sub>6</sub> は、以上のようく有用な物質である  
が、水に不溶性であるため、溶液 (内服液、  
注射液) として用いる際には種々の基液溶剤剤に  
より可溶化している。然しながら、有機溶剤剤を  
人体に投与することは、特に注射剤としての投  
与において液体介液が問題となる。液体剤は芳  
香族性剤を用いることなしに水に溶解し得る  
剤剤。即ち、人体体内において苦手ない薬剤を  
投与しようとするものである。従来、不溶性化  
合物の可溶化法の一つとしてシクロデキストリ  
ンによる包被化が提案されており、また、シク  
ロデキストリの導入化についても既に知られている (U.S. Pat. 5,82,378 (1997)) がその製成や  
可溶化効率に關しては全く知られていない。本  
発明において用いたシクロデキストリンは既知  
または既報の水溶性物質にシクロデキストリン  
リコルトランスマスター (Cyclodextrin  
Glycosyltransferase) を作用させ

(ii)

(ii)

て得られる物質であり、マー、ター及びマー体が一般に知られており、谷々、リーグルガゼラーヌの如き、<sup>7</sup>及び8種が複数にマー、<sup>8</sup>結合したものである。

本発明者はこのようなシクロデキストリンが既にその発表後より他の後発(ゲスト)を包絡せしめる性質を有することを発見し、複数種のマーを用いたマー-シクロデキストリンを以て包絡せしめて得られる包摶化合物が水に可溶性となることを見出した。

本発明により得られる包摶化合物は示差熱分析及び融解熱差分析などの方法により確認される。即ち、示差熱分析において複数種Q<sub>0</sub>の場合は50℃付近に融解による鋭い吸熱ピークが確認され、275℃より高温部で伴う分解が見られる。また、複数種Q<sub>0</sub>とマー-シクロデキストリンとの各等モルの組なる混合物の場合も50℃にて複数種Q<sub>0</sub>の融解による吸熱ピークが認められるが、本包摶化合物ではこのような複数種Q<sub>0</sub>に包摶する場合吸熱ピークは消失し融解点は上昇する。また、本

(3)

加え、これにシクロデキストリン1モルに対し約1モルの複数種Q<sub>0</sub>を、マークル、アセトニトリル又はイソオクタノンもしくはそれらの混合液に溶解したものを加えてベースト状物質を得る。その後、得られたベースト状物質を過酸、酸化または酸化乾燥などの過酸な方法により乾燥させて粉末とし目的の包摶化合物を得る。

以下に実施例を示して本発明を詳細に説明する。

## 実施例1

複数種Q<sub>0</sub> (3.8 g)をニードル、アセトニトリル液 (6:4) 20 mLに溶解し、この溶液を、マー-シクロデキストリン (日本食品化工製、以下省略) 5.8 gを水 300 mLに溶解した溶液に滴落しながら加え、4～5時間攪拌を続けた後、数時間40℃にて保持して有機溶媒を蒸散させる。その後、溶液を約5 mLに保持し、生成した溶液をろ過し母液を、アセトニトリルを用いて洗浄し減圧下で乾燥してマー-シクロデキストリン、複数種Q<sub>0</sub>包摶化合物 (マー-CD・Q<sub>0</sub>) 8.8 g (収率: 88.5%)を得た。

(4)

特開昭58-199590(2)  
包摶化合物はマー-シクロデキストリン部分を分解した後、シクロデキストリン部分を有するマー-シクロデキストリン (Saccharose Natarea) 液を脱離し、一方、2液を用いた結果より、の量を脱離した液 (400 mL) で測定した結果、本包摶化合物はマー-シクロデキストリンと複数種Q<sub>0</sub>が1:1のモル比で結合していることが認められた。

本発明の水に可溶な包摶化合物を製造する方法においては熱和水熱液法及び溶媒法の何れをも選択しうる。即ち、熱和水熱液法においては、用いるシクロデキストリンの熱和水熱液は、シクロデキストリン1モルに対し約1モルの複数種Q<sub>0</sub>をスケーラ、アセトニトリル又はイソオクタノン、もしくはそれらの混合液に溶解したものと組みて溶解する。その後、溶液を約5 mLに保持して放置し、生成した沈殿をろ過し、溶液、母液などの過酸な方法により乾燥させて好収率で目的の包摶化合物を得る。また、溶媒法においては、用いるシクロデキストリンと約1モルの複数種Q<sub>0</sub>

(5)

示差熱分析: 83～110℃で各々に融解、290℃以上で分解。複数種Q<sub>0</sub>融解収率: 84.9% (OR)、290.8 (OR)、344.0、345.0、101.5。

## 実施例2

マー-シクロデキストリン 10 g に水 20 mLを加え数十分間攪拌して得たベーストに、複数種Q<sub>0</sub> 8 g をニードル、アセトニトリル液 (6:4) 30 mLに溶解した溶液を少量ずつ加えながら液が含む約 8 時間振り回わせる。その後、溶液を約 20℃で放置し溶解した液 (マー-CD・Q<sub>0</sub>) 15 g (収率: 92%)を得た。

示差熱分析、複数種Q<sub>0</sub>融解収率、並に実施例1と同じ。

## 実施例3

複数種Q<sub>0</sub> 2.8 g をニードル、アセトニトリル液 (6:4) 15 mLに溶解し、この溶液を、マー-シクロデキストリン (日本食品化工製、以下省略) 4.0 g を水 17 mLに溶解した溶液に溶解しながら少しづつ加える。3～5時間攪拌を続けた後、数時間40℃

(6)

てに保持して有効濃度を測定させ。以下実験例1と同様に処理してヒートショックテストラン・結果をQ<sub>10</sub>包被化合物(ト-CD・Q<sub>10</sub>)と4(対照)23.4%を得た。

示差熱分析、熱膨脹外挿値、共に実験例1と同じ。

#### 実験例4

ヒートショックキットラン5(ト)に水を加え水浴分離装置して各ペーストには、熱膨脹Q<sub>10</sub>35.2%ヒートル・アモトリ膨脹(4%)10%は膨脹した溶液を空気吹き込み法を用いて熱膨脹を除き合わせる。その後、熱膨脹を除いてて脱脂乾燥し脱脂した後アセトニ・浓度(8%)で洗浄し、以下実験例2と同様に処理して結果を示す(ト-CD・Q<sub>10</sub>)68.2(対照:50%)を得た。

示差熱分析、熱膨脹外挿値、共に実験例1と同じ。

上記実験例1～4より得られた包被化合物はいずれも水に可溶であり、内蔵法、底面法など

31

0.5%水溶液を作成し、25℃で10000ルツダヌの水を添加した後、ヒートショックで処理し、処理した溶液を水をヒートルで抽出し、グリーン(Green)らの方法(Additives for Enzyme Assays, 25, 228 (1993))に従って熱膨脹Q<sub>10</sub>の量を測定した。その結果、包被化合物は対照に示す如く水は対して優れた安定性を示した。

表8 热膨脹Q<sub>10</sub>の残存率(%)

試料	熱膨脹Q <sub>10</sub> (%)					
	0	2	4	6	8	10
熱膨脹Q <sub>10</sub> (対照)	100	60	68	84	80	70
ト-CD・Q <sub>10</sub>	100	88	95	94	91	85
ト-CD・Q <sub>10</sub>	100	85	98	88	88	88

#### 実験例5

実験例2と同様の方法で、20℃で、熱膨脹を測定して空気を吹き込んだ後、ヒートショックで処理し、以下実験例2と同様にして熱膨脹Q<sub>10</sub>の量を測定した。その結果、包被化合物は対照に示す如く室温乾燥化に対し優れた安定性を示した。

32

特開昭66-109590(3)

て保存に使用できる。また、液封容器化により、熱膨脹Q<sub>10</sub>は光及び空気中の酸素に対して感受となる。以下に本発明の方法により製造した包被化合物の可溶化効率と、それに伴なう可溶化効率を実験例にて詳細に説明する。

#### 実験例1

包被化合物(ト-CD・Q<sub>10</sub>及びト-CD・Q<sub>10</sub>)の水及び乙酸溶液に対する溶解度は表1に示すとおりである。

#### 表1 溶解度(g/100ml)

試料	水	乙酸溶液
熱膨脹Q <sub>10</sub> (対照)	0	0
ト-CD・Q <sub>10</sub>	0.2	0.18
ト-CD・Q <sub>10</sub>	1.40	1.24

また、溶液中に尿素を添加するとことによって包被化合物の溶解度を高めさせることができる。

#### 実験例2

包被化合物(ト-CD・Q<sub>10</sub>及びト-CD・Q<sub>10</sub>)

33

#### 表2 热膨脹Q<sub>10</sub>の残存率(%)

試料	熱膨脹Q <sub>10</sub> (%)					
	0	2	4	6	8	10
熱膨脹Q <sub>10</sub> (対照)	100	80	74	79	83	85
ト-CD・Q <sub>10</sub>	100	84	81	86	87	82
ト-CD・Q <sub>10</sub>	100	93	95	99	98	98

#### 実験例4

包被化合物(ト-CD・Q<sub>10</sub>及びト-CD・Q<sub>10</sub>)を50℃のまま60℃に保ち、一定時間ごとに試料の一割を採取して水に溶解し、ヒートショックで処理し、以下実験例2と同様に処理して熱膨脹Q<sub>10</sub>の量を測定した。その結果、包被化合物は表2に示す如く有効化試験で優れた安定性を示した。

#### 表3 热膨脹Q<sub>10</sub>の残存率(%)

試料	熱膨脹Q <sub>10</sub> (%)			
	0	10	20	30
熱膨脹Q <sub>10</sub> (対照)	100	90	85	74
ト-CD・Q <sub>10</sub>	100	96	92	81
ト-CD・Q <sub>10</sub>	100	99	98	97

34